

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- ✓ • BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Deutschsprachige Ausgabe

⑪

Offenlegungsschrift 25 31 257

⑫

Aktenzeichen: P 25 31 257.6-44

⑬

Anmeldetag: 12. 7. 75

⑭

Offenlegungstag: 29. 1. 76

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

17. 7. 74 Japan 49-81171

9. 8. 74 Japan 49-90716

⑲

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 8,2'-O-Anhydropurinnucleosiden

⑳

Anmelder: Asahi Kasei Kogyo K.K., Osaka (Japan)

㉑

Vertreter: Schönwald, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.; Eishold, K.W., Dr.-Ing.; Fues, J.F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Kreisler, A. von, Dipl.-Chem.; Keller, J.C., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 5000 Köln u. 6232 Bad Soden

㉒

Erfinder: Tsunoda, Kozo; Sowa, Tsuneo; Nobeoka, Miyazaki; Iitsuka, Kunio, Fuji, Shizuoka; Sako, Kiyohide, Nobeoka, Miyazaki (Japan)

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

VON KREISLER SCHÖNWALD MEYER EISHOLD
FUES VON KREISLER KELLER SELTING

PATENTANWALTÉ

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973
Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln
Dr.-Ing. Th. Meyer, Köln
Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Suden
Dr. J. F. Fues, Köln
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln
Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln
Dipl.-Ing. G. Selting, Köln

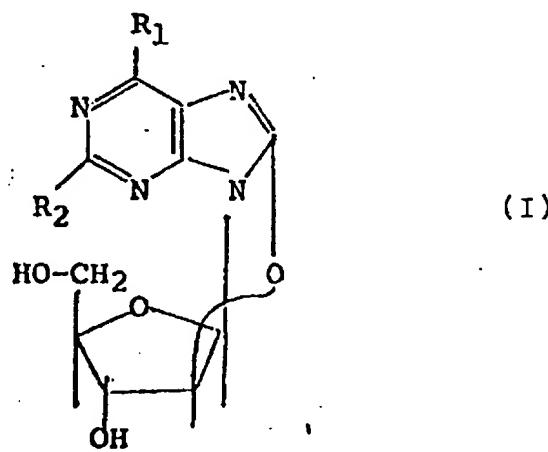
Fu/Ax

5 KÖLN 1, den 11. Juli 1975
DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF

ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA, No. 25-1, Nojima-
hama-dori 1-chome, Kitaku, Osaka-shi, Osaka (Japan).

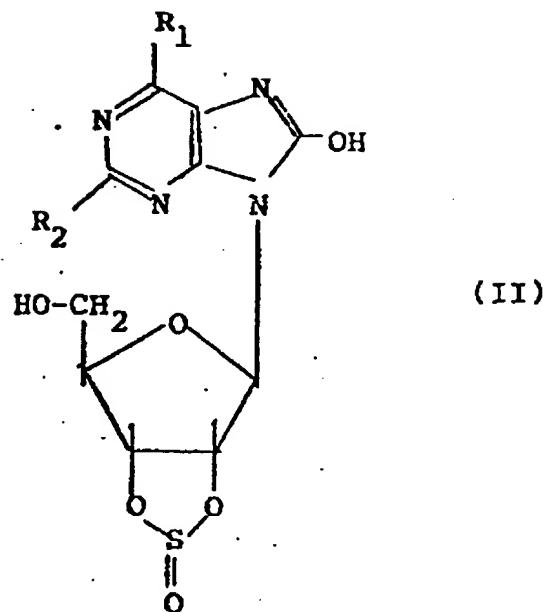
Verfahren zur Herstellung von 8,2'-O-Anhydropurin-
nucleosiden

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 8,2'-O-Anhydropurinnucleosiden der Formel



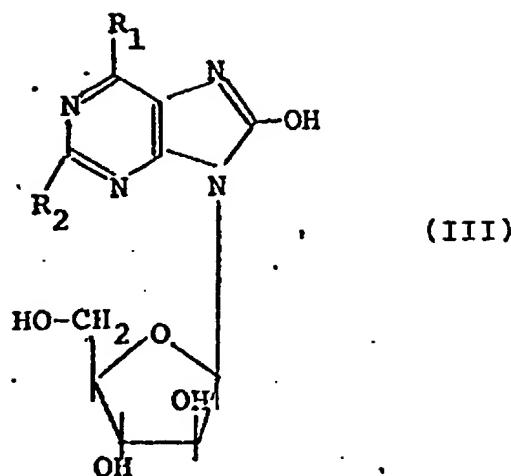
in der R_1 und R_2 jeweils für ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder ein Halogenatom stehen, aus 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxopurin-nucleosiden der Formel

509885/1177



in der R_1 und R_2 die oben genannten Bedeutungen haben.

Die nach dem Verfahren gemäß der Erfindung herstellbaren 8,2'-O-Anhydropurinnucleoside (I) sind wertvolle Verbindungen als Zwischenprodukte für die Synthese von Arabino-furanosylpurinnucleosiden, die antivirale und ankarzogene Wirkungen haben und daher wertvolle Arzneimittel darstellen, und den verschiedensten anderen Nucleinsäure-derivaten. Beispielsweise können die Anhydropurinnucleoside (I) durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff und anschließende Entschwefelung der hierbei erhaltenen 8-Mercaptoverbindungen nach dem in der japanischen Patentveröffentlichung 7271/1972 beschriebenen Verfahren oder durch Behandlung mit flüssigem Schwefelwasserstoff und anschließende Reduktion nach dem in Tetrahedron 28 (1972) 3695 beschriebenen Verfahren in Arabino-furanosylpurinnucleoside der Formel



in der R_1 und R_2 die oben genannten Bedeutungen haben, umgewandelt werden. In "Cancer" 64(5) (1973) 519 wird festgestellt, daß die Nucleoside (III) antivirale und antikarzinogene Wirkungen haben und wertvolle Arzneimittel darstellen.

Für die Herstellung der 8,2'-O-Anhydropurinnucleoside wurde bereits ein Verfahren vorgeschlagen, bei dem eine Elektronen anziehende Gruppe, z.B. eine p-Toluolsulfonylgruppe, in die Hydroxylgruppe in der 2'-Stellung eines 8-Oxypurinnucleosids eingeführt und dann eine 8,2'-O-Anhydrobindung gleichzeitig unter Eliminierung der Elektronen anziehenden Gruppe gebildet wird (siehe Tetrahedron 24 (1968) 3498 und Chemical and Pharmaceutical Bulletin 18 (1970) 240).

Es ist jedoch bekannt, daß beim bekannten Verfahren die selektive Einführung der Elektronen anziehenden Gruppe in die Hydroxylgruppe an der 2'-Stellung des 8-Oxypurinnucleosids mit großen Schwierigkeiten verbunden ist und äußerst komplizierte Verfahren und die Verwendung sehr teurer Reagenzien erfordert und daß ferner die gewünschten 8,2'-O-Anhydropurinnucleoside nur in geringer Ausbeute anfallen. Daher kann die bekannte Arbeitsweise durchaus nicht als technisch befriedigendes Verfahren angesehen werden.

Weitere Untersuchungen der Anmelderin führten zu dem erfindungsgemäßen neuen und verbesserten Verfahren, bei dem die 8,2'-O-Anhydropurinnucleoside (I) bedeutend vorteilhafter aus den 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleosiden (II) hergestellt werden können.

Das Verfahren gemäß der Erfindung zur Herstellung der 8,2'-O-Anhydropurinnucleoside der Formel (I) ist dadurch gekennzeichnet, daß man 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleoside der Formel (II) in einem aprotischen polaren Lösungsmittel in Gegenwart eines Alkalosalzes, Erdalkalisalzes oder Ammoniumsalzes einer schwachen Säure erhitzt.

Die als Ausgangsmaterialien beim Verfahren gemäß der Erfindung verwendeten 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleoside der Formel (II) lassen sich beispielsweise leicht nach dem Verfahren, das in der japanischen Offenlegungsschrift 49-61196 beschrieben ist, herstellen.

Bei der Durchführung des Verfahrens gemäß der Erfindung läßt sich die Reaktion durch Erhitzen der 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleoside in einem geeigneten aprotischen polaren Lösungsmittel in Gegenwart der vorstehend genannten Salze leicht durchführen.

Als aprotische polare Lösungsmittel eignen sich für das Verfahren gemäß der Erfindung beispielsweise Dialkylsulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxid, Dialkylformamide, z.B. Dimethylformamid, und Hexaalkylphosphoramide, z.B. Hexamethylphosphoramid. Dieses Lösungsmittel wird für die Reaktion im allgemeinen in einer Menge von 5 l oder mehr, vorzugsweise 20 bis 50 l, pro Mol des eingesetzten Nucleosids (II) verwendet. Die Verwendung übermäßig großer Mengen des Lösungsmittels ist jedoch wirtschaftlich unvorteilhaft, obwohl solche Mengen die zum 8,2'-O-Anhydropurinnucleosid (I) führende Reaktion nicht nachteilig beeinflussen.

Es wird angenommen, daß die bei dieser Reaktion verwendeten Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze von schwachen Säuren als Beschleuniger der Reaktion, durch die die 8,2'-O-Anhydropurinnucleoside (I) aus den 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleosiden (II) gebildet werden, wirksam sind. Als schwache Säuren werden in ihren Salzformen bei dieser Reaktion vorzugsweise solche verwendet, die einen pH-Wert von mehr als 4 haben, wenn ihre Salze in Wasser gelöst werden. Als Beispiele geeigneter schwacher Säuren seien genannt: Anorganische schwache Säuren, z.B. Kohlensäure (Carbonate und Bicarbonate), Borsäure, schweflige Säure (Sulfite und Bisulfite), Phosphorsäure, salpetrige Säure und Jodwasserstoffsäure, und organische schwache Säuren, z.B. Essigsäure, Ameisensäure, Oxalsäure, Propionsäure, Buttersäure, Weinsäure, Citronensäure, Adipinsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Phthalsäure, p-Aminobenzoesäure und Salicylsäure. Als Alkalimetalle und Erdalkalimetalle kommen zur Bildung der entsprechenden Salze der schwachen Säuren Natrium, Kalium, Calcium, Barium usw. in Frage. Als repräsentative Beispiele solcher Salze seien genannt: Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumborat, Bariumborat, Natriumhydrogensulfit, Calciumsulfit, Kaliumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumnitrit, Natriumjodid, Natriumacetat, Ammoniumacetat, Lithiumacetat, Natriumformiat, Kaliumpropionat, Calciumbutyrat, Natriumtartrat, Bariumtartrat, Natriumadipat, Kaliumhydrogenglutamat, Natriumcitrat, Kaliumhydrogenphthalat, Natriumbenzoat, Kaliumbenzoat, Natrium-p-aminobenzoat und Kaliumsalicylat.

Diese Salze können bei der Reaktion gemäß der Erfindung allein oder in Kombination verwendet werden. Das Salz wird im allgemeinen in äquimolarer oder höherer Menge, bezogen auf 1 Mol des eingesetzten 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleosids (II), vorzugsweise in einer Menge von 1,5 bis 10 Mol verwendet. Wenn weniger als die erforder-

liche Menge des Salzes zugesetzt wird, wird die Ausbeute an gewünschtem 8,2'-O-Anhydropurinnucleosid (I) äußerst stark verschlechtert. Wenn kein Salz zugesetzt wird, geht die Reaktion gemäß der Erfindung kaum vonstatten. Es ist zu bemerken, daß eine größere als die erforderliche Menge unerwünscht ist, da eine solche Menge nicht nur wirtschaftlich nachteilig, sondern sowohl für den Verlauf der erfindungsgemäßen Reaktion als auch für die Isolierung und Reinigung des gewünschten Nucleosids unvorteilhaft ist.

Die Reaktion gemäß der Erfindung wird im allgemeinen bei einer Temperatur von nicht weniger als 80°C, vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 80 bis 160°C durchgeführt. Die Reaktionszeit ist verschieden in Abhängigkeit von anderen Bedingungen, z.B. von der Reaktions-temperatur, von den Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer, der Art und Menge der Reaktionsbeschleuniger (Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalz einer schwachen Säure), beträgt jedoch im allgemeinen und vorteilhaft 1 bis 10 Stunden. Es ist zu bemerken, daß sehr lange Reaktionszeiten und hohe Reaktionstemperaturen unerwünscht sind, da sie die Bildung von Nebenprodukten durch verschiedene Zersetzungsreaktionen von Ausgangsmaterial und Produkt steigern.

Nach beendeter Reaktion läßt sich das gewünschte Nucleosid (I) leicht aus dem Reaktionsgemisch in üblicher Weise isolieren und reinigen, z.B. durch Einengen des Reaktionsgemisches unter verminderterem Druck, Mischen des Rückstandes mit einer geeigneten Wassermenge und anschließende Kristallisation oder durch Adsorption an einem geeigneten Ionenaustauscherharz zur Abtrennung von begleitenden Verunreinigungen, Elution mit einem geeigneten Elutionsmittel und Konzentrieren zur Kristallisation.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 1

4,95 g (15 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxyadenosinhydrochlorid wurden unter Röhren in 500 ml Dimethylformamid gelöst. Zur Lösung wurden 3,69 g (45 mMol) Natriumacetat gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Stunden auf 115°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroadenosin 85,3%) wurde bei 90°C unter verminderter Druck auf etwa 10 ml eingeeengt. Dem Konzentrat wurden 100 ml Wasser zugemischt. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei 5°C gerührt. Eine kristalline Substanz scheidete sich in situ ab und wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und dann bei 60°C unter verminderter Druck getrocknet, wobei 2,4 g 8,2'-O-Anhydroadenosin.1/2 H₂O (Reinheit 99,0%) in Form von Kristallen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Gefunden:	43,6	4,50	24,9
Berechnet:	43,8	4,38	25,5

Schmelzpunkt 201-202°C.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 2}$ 259 nm.

Beispiel 2

3,3 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxyadenosinhydrochlorid wurden unter Röhren in 250 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Der Lösung wurden dann 8,0 g (50 mMol) Kaliumbenzoat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde auf 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroadenosin 74,7%) wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 1,8 g 8,2'-O-Anhydroadenosin.1/2 H₂O (Reinheit 97,2%) in Form von Kristallen erhalten wurden.

Beispiel 3

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung von 12,3 g (60 mMol) Kaliumhydrogenphthalat an Stelle von Natriumacetat wurden 2,0 g 8,2'-O-Anhydroadenosin.1/2 H₂O (Reinheit 96,5%) in Form von Kristallen hergestellt.

Beispiel 4

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung von 700 ml Hexamethylphosphoramid an Stelle von Dimethylformamid, wurden 1,9 g 8,2'-O-Anhydroadenosin.1/2 H₂O (Reinheit 98,4%) in Form von Kristallen hergestellt.

Beispiel 5

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung von 14,4 g (100 mMol) Natriumbenzoat an Stelle von Natriumacetat wurden 1,9 g 8,2'-O-Anhydroadenosin.1/2 H₂O (Reinheit 96,6%) in Form von Kristallen hergestellt.

Beispiel 6

In 300 ml Dimethylformamid wurden unter Rühren 3,30 g (10 mMol) kristallines 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxyadenosinhydrochlorid gelöst. Der Lösung wurden 2,52 g (30 mMol) Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Stunden auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroadenosin 85,6%) wurde bei 90°C unter verminderter Druck auf etwa 10 ml eingeengt. Mit dem Konzentrat wurden 100 ml Wasser gemischt. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei 5°C gerührt. Die hierbei abgeschiedene kristalline Substanz wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und dann bei 60°C unter verminderter Druck getrocknet, wobei 1,82 g 8,2'-O-Anhydroadenosin.1/2 H₂O (Reinheit 98,5%) in Form von weißen

Kristalle erhalten wurden.

<u>Elementaranalyse:</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Gefunden:	43,1	4,42	24,6
Berechnet:	43,8	4,38	25,5

Schmelzpunkt 198-202°C (Zers.)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 2}$ 259 nm

Beispiel 7

In 200 ml Dimethylsulfoxid wurden unter Röhren 3,14 g (10 mMol) kristallines 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxyinosin gelöst. Der Lösung wurden 2,05 g (25 mMol) Natriumacetat zugemischt. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroinosin 79,2%) wurde unter verminderter Druck bei 90°C zur Rückgewinnung des Dimethylsulfoxids destilliert. Der Rückstand wurde in 1 l Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf eine Säule aufgegeben, die mit 200 ml eines stark basischen Ionenaustauscherharzes "Amberlite IRA-900" (Hersteller Rohm & Haas Co., USA, CH_3COO^- -Form) gefüllt war. Nach gutem Waschen der Säule mit Wasser wurde die Gradienten-Elution des an der Säule adsorbierten 8,2'-O-Anhydroinosins mit wässriger 0,2n-Essigsäurelösung durchgeführt. Die das Anhydroinosin enthaltenden Abläufe wurden unter verminderter Druck eingeengt. Das Konzentrat wurde über Nacht bei 5°C im Kühlschrank gerührt. Die hierbei abgeschiedene kristalline Substanz wurde abfiltriert und getrocknet, wobei 1,7 g 8,2'-O-Anhydroinosin (Reinheit 99,2%) in Form von weißen Kristallen erhalten wurden.

<u>Elementaranalyse:</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Gefunden:	42,5	4,11	19,6
Berechnet:	42,3	4,23	19,7

Schmelzpunkt 182°C (Zers.)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 2}$ 251 nm, 275 nm (sh.)

Beispiel 8

In 500 ml Dimethylsulfoxid wurden unter Röhren 3,66 g (10 mMol) kristallines 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxyguanosinhydrochlorid gelöst. Der Lösung wurden 8,00 g (50 mMol) Kaliumbenzoat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden auf 145°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroguanisin 80,3%) wurde auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 2,01 g 8,2'-O-Anhydroguanisin (Reinheit 98,7%) in Form von weißen Kristallen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Gefunden:	39,5	4,41	24,0
Berechnet:	40,2	4,35	23,4

Schmelzpunkt > 173°C (Zers.)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 2}$ 247 nm, 286 nm.

Beispiel 9

In 200 ml Hexamethylphosphoramid wurden unter Röhren 3,49 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxy-6-chlorinosin gelöst. Der Lösung wurden 2,94 g (30 mMol) Kaliumhydrogen-carbonat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 6 Stunden bei 105°C gehalten. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-anhydro-6-chlorinosin 77,9%) wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 l Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf eine Säule von 200 ml des stark basischen Ionenaustauscherharzes "Amberlite-900" (Boratform, Hersteller Rohm & Haas Co.) aufgegeben und dann mit 0,5molarer Borsäurelösung eluiert. Die das 8,2'-O-Anhydro-6-chlorinosin enthaltenden Abläufe wurden gesammelt, filtriert und durch 100 ml körnige Aktivkohle ("Adostar", Hersteller Adosto Kasei K.K., Japan) geleitet, wobei das 8,2'-O-Anhydro-6-

chlorinosin an der Kohle adsorbiert wurde. Die Säule wurde mit 600 ml Wasser gewaschen, worauf mit 2%igem Ammoniak und 30%igem wässrigem Methanol eluiert wurde. Die Eluate wurden bei einer Temperatur von 30°C oder niedriger im wesentlichen zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde 48 Stunden gerührt. Die hierbei abgeschiedene kristalline Substanz wurde abfiltriert und getrocknet, wobei 1,64 g 8,2'-O-Anhydro-6-chlorinosin (Reinheit 98,1%) erhalten wurden.

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Gefunden:	38,9	3,40	18,7	11,1
Berechnet:	39,5	3,31	18,5	11,7

Schmelzpunkt > 253°C (Zers.)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH 2}}$ 255 nm, 277 nm

Beispiel 10

In 250 ml Dimethylformamid wurden unter Rühren 3,46 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxy-6-mercaptopinosin und 4,41 g (15 mMol) Natriumcitratdihydrat gelöst. Das erhaltenen Gemisch wurde 4 Stunden auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydro-6-mercaptopinosin 81,3%) wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 1,81 g 8,2'-O-Anhydro-6-mercaptopinosin (Reinheit 98,0%) in Form von Kristallen erhalten wurden.

Elementaranalyse:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Gefunden:	39,7	3,58	19,0	10,2
Berechnet	40,2	3,68	18,8	10,7

Schmelzpunkt > 174°C (Zers.)

Beispiel 11

Auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung von 3,45 g (50 mMol) Natriumnitrit an Stelle

von Natriumacetat wurden 1,57 g 8,2'-O-Anhydroinosin (Reinheit 98,3%) hergestellt.

Beispiel 12

In 500 ml Dimethylacetamid wurden unter Röhren 3,30 g (10 mMol) kristallines 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxyadenosinhydrochlorid gelöst. Der Lösung wurden 2,20 g Dilithiumhydrogenphosphat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroadenosin 77,8%) wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 1,45 g 8,2'-O-Anhydroadenosin (Reinheit 97,6%) in Form von Kristallen erhalten wurden.

Beispiele 13 bis 25

Die Reaktion wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise durchgeführt, wobei jedoch die in der folgenden Tabelle genannten Salze von schwachen Säuren an Stelle von Natriumhydrogencarbonat verwendet wurden. Der Umsatz zu 8,2'-O-Anhydroadenosin ist ebenfalls in der Tabelle genannt.

Beispiel Nr.	Verwendetes Salz	Zugesetzte Menge (mMol)	Bildung von 8,2'-O-Anhydroadenosin, %
13	Kaliumborat	6,26 (20)	85,0
14	Ammoniumacetat	3,85 (50)	77,4
15	Kaliumhydrogenadipat	5,52 (30)	83,6
16	Natriumformiat	2,72 (40)	66,9
17	Calciumbutyrat	2,52 (20)	74,9
18	Kaliumdihydrogenphosphat	4,76 (35)	68,3
19	Dikaliumhydrogenphosphat	4,35 (25)	72,8
20	Natriumphosphat	2,16 (15)	65,2
21	Calciumsulfit	2,40 (20)	52,7
22	Kaliumhydrogensulfit	2,40 (30)	70,1
23	Natriumjodid	9,00 (60)	53,7
24	Bariumtartrat	8,55 (30)	61,8
25	Lithiumacetat	1,98 (30)	76,4

Beispiel 26

In 250 ml Dimethylformamid wurden unter Rühren 4,00 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxy-2-chloradenosinhydrochlorid gelöst. Der Lösung wurden 5,00 g (50 mMol) Kaliumacetat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Stunden auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die in Beispiel 4 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 1,76 g 8,2'-O-Anhydro-2-chloradenosin (Reinheit 98,0%) in Form von weißen Kristallen erhalten wurden.

Beispiel 27

Auf die in Beispiel 4 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung von 4,00 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxy-6-chlorguanosinhydrochlorid an Stelle von 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxy-6-chlorinosin wurden 1,83 g 8,2'-O-Anhydro-6-chlorguanosin (Reinheit 97,2%) in Form von weißen Kristallen hergestellt.

Beispiel 28

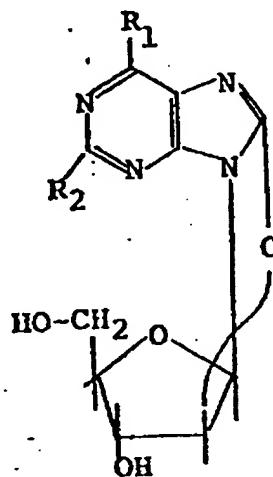
In 500 ml Dimethylformamid wurden unter Rühren 4,92 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxy-2-jodadenosinhydrochlorid gelöst. Der Lösung wurden 6,40 g (40 mMol) Kaliumhydrogenphthalat zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 4 Stunden auf 105°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die in Beispiel 4 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 2,76 g 8,2'-O-Anhydro-2-jodadenosin (Reinheit 97,7%) in Form von weißen Kristallen erhalten wurden.

Beispiel 29

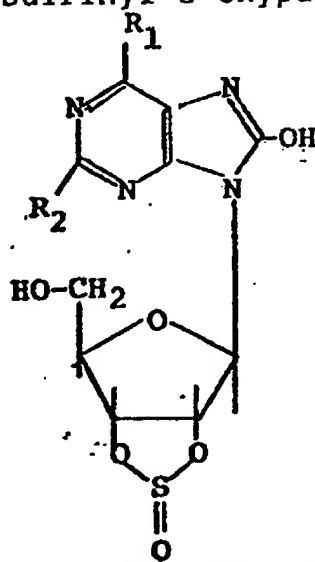
Eine Suspension von 3,14 g (10 mMol) 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxynebularin und 4,80 g Kaliumhydrogencarbonat in 200 ml Dimethylsulfoxid wurde 3 Stunden bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 1,56 g 8,2'-O-Anhydronebularin (Reinheit 96,9%) in Form von weißen Kristallen erhalten wurden.

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von 8,2'-O-Anhydropurin-nucleosiden der Formel



in der R_1 und R_2 jeweils für ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Mercaptogruppe oder ein Halogenatom stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleoside der Formel



in der R_1 und R_2 die oben genannten Bedeutungen haben, in einem aprotischen polaren Lösungsmittel in Gegenwart eines Alkalialzes, Erdalkalialzes oder Ammoniumsalzes einer schwachen Säure erhitzt.

- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als aprotisches polares Lösungsmittel ein Dialkylsulfoxid, Dialkylformamid oder Hexaalkylphosphoramid verwendet.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als aprotisches polares Lösungsmittel Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid verwendet.
- 4) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man das aprotische polare Lösungsmittel in einer Menge von 5 l oder mehr pro Mol 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleosid verwendet.
- 5) Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalz einer schwachen Säure ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Barium- oder Ammoniumsalz einer anorganischen oder organischen schwachen Säure verwendet.
- 6) Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalz einer schwachen Säure Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumborat, Bariumborat, Natriumhydrogensulfit, Calciumsulfit, Kaliumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumnitrit, Natriumjodid, Natriumacetat, Ammoniumacetat, Lithiumacetat, Natriumformiat, Kaliumpropionat, Calciumbutyrat, Natriumtartrat, Bariumtartrat, Natriumadipat, Kaliumhydroenglutamat, Natriumcitrat, Kaliumhydrogenphthalat, Natriumbenzoat, Kaliumbenzoat, Natrium-p-amino-benzoat und/oder Kaliumsalicylat verwendet.
- 7) Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalz der schwachen Säure in äquimolarer oder höherer Menge, bezogen auf 1 Mol 2',3'-O-Sulfinyl-8-oxypurinnucleosid, verwendet.

- 17 -

8) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Reaktion bei einer Temperatur von nicht
weniger als 80°C durchführt.